Lane Medical Libra

Aus dem physiologischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Geheimrat Jensen

Die Verweildauer radioaktiver Substanzen in den Körperflüssigkeiten

(Ein Beitrag zur Blutmengenbestimmung)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Walter Kropatscheck

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1930

Referent: Professor Dr. R. Ehrenberg

Korreferent: Geheimrat Professor Dr. Jensen

Sonderabdruck aus der „Biochemischen Zeitschrift", Band 218, Heft 1/3

Sämtliche neueren Blutmengenbestimmungen sind indirekt (1). Sie beruhen im Prinzip darauf, daß die Verdünnung einer genau definierten Menge chemischer Substanzen im Blut bestimmt und seine Menge aus dem Verteilungsraum errechnet wird. Für die Verwendbarkeit eines Stoffes sind von *Seyderhelm* und *Lampe* folgende Forderungen aufgestellt worden (2):

a) Absolute Unschädlichkeit,

b) Unveränderlichkeit in der Blutbahn,

c) genügend lange Verweildauer in der Blutbahn,

d) gleichmäßige Durchmischung im Blut,

e) die Möglichkeit, den Stoff bequem quantitativ nachweisen zu können.

Da es Substanzen, die sich in gleicher Weise in Blutzellen und Plasma verteilen, nicht gibt, so kann man als Vertei ungsraum immer nur eines der beiden Medien benutzen. Es gibt nur wenige Methoden, die die roten Blutkörperchen als Träger des Indikators verwenden.

Domarus (3) beobachtete das Verhalten toter Blutzellen, die er vor der Injektion mit Osmiumsäure fixiert und kenntlich gemacht hatte. *Malassez* (4) injizierte einem Kaninchen Hühnerblut und zählte dann die Hühnerblutzellen aus. Das wichtigste und verbreitetste Verfahren dieser Art aber ist die von *Gréhant* und *Quinquaud* inaugurierte und von vielen Forschern später variierte Kohlenoxydmethode. Man läßt eine bestimmte Menge Kohlenoxyd inhalieren und untersucht nachher entweder die Sauerstoffdifferenz im Blute (5) oder bestimmt das Kohlenoxyd direkt (6). Die

Methode hat den Nachteil, daß auch von den Muskelzellen Kohlenoxyd gespeichert wird (5 bis 10%).

Wurde der andere Weg eingeschlagen und der Verteilungskoeffizient im Blutplasma untersucht, so konnten nur kolloidal gelöste Stoffe zur Anwendung gelangen, da Kristalloide die Blutbahn sofort nach der Injektion zu verlassen beginnen. Man benutzte aus Gründen der leichten Nachweisbarkeit meistens kolloidale Farbstoffe, die man gegen einen geeichten Farbkeil kolorimetrierte (7). Auf diese Weise bekam man natürlich nur einen Einblick in die *Plasma*menge und konnte dann unter Berücksichtigung des Hämatokritwertes die Gesamtblutmenge ungefähr abschätzen, da das Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Plasma in den einzelnen Gefäßabschnitten nie dasselbe ist.

Radiometrische Methode.

Es wurde von uns der Versuch gemacht, die Blutmengenbestimmung mit körpereigenem Blut durchzuführen, dem die radioaktive Substanz Thorium B als Indikator zugesetzt war. In Dialyse-Vorversuchen hatte sich nämlich gezeigt, daß noch nach mehreren Tagen in einer mit Gelatine versetzten radioaktiven Lösung die Aktivität trotz häufig erneuerter Außenflüssigkeit nachzuweisen war, während sie aus kolloidfreien Lösungen rasch verschwand. Dies deutete darauf hin, daß zwischen Kolloid und radioaktiver Substanz eine (wahrscheinlich adsorptive) Bindung statthatte. Spätere Fällungsversuche (s. Versuch 34b) bewiesen dasselbe.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, denen je nach ihrer Größe 1 bis $1^1/_2$ ccm einer 50%igen Chloralhydratlösung eine halbe Stunde vor der Operation subkutan injiziert waren. Während der Operation wurden den Tieren, falls sie unruhig waren, kleine Dosen Äther gegeben, da dieser von allen Narkoticis den Kreislauf am wenigsten beeinflußt (*Sahli*).

Die Entnahmen erfolgten aus der Carotis, die Injektionen in die Jugularvene vermittelst eingebundener Kanülen. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme auf Uhrschälchen eingedampft und jenseits der Neunstundengrenze auf seine Strahlungsintensität hin untersucht.

Methode 1.

A. (Versuch 14) 17. Januar 1928. 2100 g schweres Kaninchen. Aktivität in n/10 HCl abgelöst, mit Natriumcarbonat gegen Phenolphthalein schwach überneutralisiert. 10^{30} Uhr: Entnahme von 6 ccm Blut aus der Carotis, Zusatz von 0,01 g Na-Citrat. Gemischt mit 6 ccm aktivierter Lösung. 11 Uhr: Injektion des Aktivitätsblutgemisches in die Jugularis (Akt./ccm: 65,3).

B. (Versuch 13) 12. Januar 1928. 3300 g schweres Kaninchen. Akt./ccm: 40,00. Sonst wie unter A.

Tabelle.

A.		B.	
	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach je 1 Min.	5,05	Nach 3 Min.	3,215
	6,00	„ 7 „	2,480
	5,66	„ 10 „	2,360
	5,36	„ 13 „	2,000
	4,62	„ 16 „	1,745
	4,62	„ 19 „	1,792
	4,36	„ 22 „	1,745
	4,52	„ 26 „	1,680
	4,38	„ 29 „	1,560
	4,03	„ 34 „	1,485
		„ 39 „	1,395
		„ 44 „	1,330
		„ 49 „	1,321
		„ 54 „	1,290
		„ 59 „	1,236

Die Berechnung der Gesamtblutmenge nach 3 Minuten ergibt Werte, die mit denen anderer Autoren übereinstimmen.

A. 115 ccm; pro Kilogramm 55 ccm,
B. 125 „ ; „ „ 38 „

Es fragte sich nun nach den mit der Methode 1 gefundenen Ergebnissen, wie geartet die Bindung war, vermittelst deren die Aktivität im Blute transportiert wurde. Um die Festigkeit der Bindung zwischen roten Blutkörperchen und Aktivität und die hier geltenden quantitativen Beziehungen zu prüfen, wurde das Verhalten der Aktivität in einem Medium von roten Blutkörperchen und Ringerlösung untersucht.

Versuch 34a. 10. April 1929. Kaninchen entblutet. Das Blut defibriniert. Dreimal mit Ringerlösung gewaschen und zentrifugiert. Akt. in n/10 HCl abgelöst, mit Soda neutralisiert. Kontrolle Akt. in $^1/_2$ ccm: 78,5.

Je $^1/_2$ ccm aktivierte Lösung zu 1 ccm gewaschener roter Blutkörperchen ($^1/_3$ voluminöse Blutkörperchen, $^2/_3$ voluminöse Ringerlösung). Das eine Mal mit 1 ccm, das andere Mal mit 2 ccm Ringerlösung verdünnt.

Tabelle.

Zentrifugiert	+ 1 ccm		+ 2 ccm	
	Akt./ccm	% in $3^1/_6$ ccm übersteigender Flüssigkeit	Akt./ccm	% in $4^1/_6$ ccm übersteigender Flüssigkeit
Nach 10 Min.	0,769	2,5	1,06	4,4
„ 20 „	0,818	2,6	0,831	3,5
„ 30 „	1,100	3,5	0,775	3,2

Die Versuche lehren, daß in den ersten Minuten eine nahezu vollständige Anlagerung der aktiven Substanz an die Blutzellen statthat. Über die Art der Anlagerung werden im nachfolgenden Gründe angegeben, die eine adsorptive Bindung wahrscheinlich machen. Ob

mehr „rein adsorptive" oder mehr mit Zellmenbranfunktionen zusammenhängende Prozesse oder beide — einander überlagert — in Aktion treten, ist für die hier gestellte methodische Aufgabe ohne Bedeutung. Die Entscheidung darüber, wie *fest* die Anlagerung ist, wurde im Tierexperiment angestrebt.

Methode 2.

A. (Versuch 35) 19. April 1929. 2700 g schweres Kaninchen. Akt. in n/10 HCl abgelöst, mit Soda gegen Phenolphthalein schwach überneutralisiert. 10 Uhr: Entnahme von 10 ccm Blut. Defibriniert, dreimal ausgewaschen, den Blutkörperchen etwa 15 ccm aktivierte Lösung zugesetzt. 11 Uhr: Injektion von 10 ccm des Gemisches. Kontrolle Akt./ccm: 103,0.

B. (Versuch 36) 16. April 1929. 2600 g schweres Kaninchen. Kontrolle Akt./ccm: 18,8. Sonst wie unter A.

Tabelle.

A.		B.	
	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 1 Min.	4,62	Nach 1 Min.	0,677
„ 2 „	4,14	„ 2 „	0,543
„ 5 „	3,23	„ 5 „	0,463
„ 10 „	2,58	„ 15 „	0,374
„ 15 „	2,28	„ 30 „	0,392
„ 22 „	2,09	„ 120 „	0,405
„ 37 „	2,26		
„ 52 „	1,73		
„ 170 „	1,80		
„ 230 „	1,80		

Die Berechnung der Blutmenge ergibt (unter Zugrundelegung der Blutaktivität nach 2 Minuten):

A. 249 ccm, B. 346 ccm.

Beidemal sind die Zahlen augenscheinlich viel höher, als der zu erwartende Blutmengenwert. Da die Aktivität in dem injizierten Gemisch zwischen Blutkörperchen (15,5 voluminöse Einheiten) und überstehender Flüssigkeit (84,5 voluminöse Einheiten) im Verhältnis von 98,4 zu 4,6 stand, sie also wieder ganz überwiegend an die Blutkörperchen gebunden war, muß man wohl eine sehr rasche Auflösung der Bindung annehmen.

In den folgenden Versuchen wurde versucht, die Bindung zu festigen, indem die Aktivität in Gegenwart der Blutkörperchen gefällt wurde.

Methode 3.

(Versuch 38) 25. April 1929. 2800 g schweres Kaninchen. Akt. in n/1000 Bleinitrat gelöst. Zusatz von 0,09 NaCl. 10 Uhr: Entnahme von 10 ccm Blut. Das Gemisch zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abpipettiert. Fällung mit 2 ccm n/15 sekundärem Natriumphosphat. Wieder mit physiologischer Kochsalz-

lösung gewaschen. Die Blutkörperchen von der überstehenden Flüssigkeit befreit und mit 10 ccm Ringerlösung aufgenommen. 10^{30} Uhr: Injektion von 10 ccm. Akt./ccm: 22,6.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 1 Min.	1,57	Nach 40 Min.	0,423
„ 2 „	1,43	„ 70 „	0,365
„ 4 „	0,958	„ 115 „	0,313
„ 10 „	0,695	„ 150 „	0,320
„ 20 „	0,535		

Die Berechnung der Blutmenge nach 2 Minuten ergibt 158 ccm, einen Wert, der etwas zu hoch erscheint.

Die folgenden Versuche wurden in Anlehnung an die bekannte Farbstoffmethode unternommen, d. h. es wurde der Verteilungsmodus des Radioelements in der Blutflüssigkeit untersucht. Da nun die frei gelöste Aktivität sehr rasch in eigenartiger Weise — wie später noch besprochen werden soll — aus der geschlossenen Blutbahn verschwindet, konnte von Anfang an nur an Experimente mit kolloidal gebundener gedacht werden. Als Kolloid wurde in ersten Vorversuchen Gelatine benutzt.

A. (Versuch 21) 27. März 1928. 2000 g schweres Kaninchen. Akt. in n/10 HCl gelöst, mit Soda schwach überneutralisiert. Zusatz von 5 ccm 10%iger Gelatinelösung (*Merck*). Injektion von 10 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 28,4.

B. 2500 g schweres Kaninchen. Sonst wie unter A. Kontrolle: Akt./ccm: 8,65.

Tabelle.

A.		B.	
	Akt. in $^1/_2$ ccm Blut		Akt. in 1 ccm Blut
Nach 1 Min.	0,83	Nach 1 Min.	0,43
„ 2 „	0,62	„ 2 „	0,29
„ 3 „	0,58	„ 3 „	0,25
„ 4 „	0,53	„ 5 „	0,21
„ 5 „	0,48	„ 7 „	0,17
„ 2 Std.	0,32	„ $^1/_2$ Std.	0,11
„ 24 „	0,23	„ 3 „	0,10
		„ 5 „	0,11

Die gefundenen Werte liegen von Anfang an zu niedrig.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde körpereigenes Serum als Bindemittel zum Transport des Radioelements gewählt. In Reagensglasversuchen wurde das Verhalten der Aktivität gegenüber Fällungsmitteln in Ringerlösung und im Serum beobachtet. In Gegenwart

der Ringerlösung fiel die aktive Substanz zu 97,46 % aus, im Serum nur zu 29 %.

(Versuch 34b) 10. April 1929. Kaninchen entblutet. Das Blut wird defibriniert. Das Serum abzentrifugiert. 3 ccm Serum wird $^1/_2$ ccm aktive Lösung zugesetzt. Zusatz von 1 ccm n/15 sekundärem Natriumphosphat. Fällung durch 1 ccm n/10 Bleinitrat. Niederschlag abzentrifugiert. Leerversuch mit 3 ccm Ringerlösung.

Tabelle.

	Akt./ccm	Akt. in $5^1/_2$ ccm Serum	%	Ringerlösung		
				Akt./ccm	Akt. in $5^1/_2$ ccm	%
Nach 10 Min.	10,1	55,6	71	0,357	1,96	2,54
„ 20 „	9,95	54,7	69			
„ 40 „	8,52	46,2				

Dieser Versuch zeigt einen eigentümlichen Nebenbefund. Je länger das Serum steht, um so weniger Aktivität vermag es in Lösung zu halten. Eine Auswertung dieses Phänomens liegt außerhalb des Rahmens der Arbeit. Vielleicht verkleinert sich die adsorbierende Oberfläche durch die Strahlenwirkung oder das Schwermetallion im Sinne einer Denaturierung.

Für die Blutmengenbestimmung ist der Aktivitätsabfall ohne erhebliche Bedeutung, denn die entscheidenden Bestimmungen liegen vor den ersten 10 Minuten, ehe der Abfall wesentlich in Erscheinung tritt.

Im Tierversuch wurde auf folgende Weise vorgegangen: Das Radioelement wurde in Blutserum ausgefällt und der Niederschlag abzentrifugiert. In Lösung blieb also nur die an Bluteiweißkörper gekettete Aktivität. Der Zeitraum zwischen dem Zentrifugieren und der Injektion war möglichst kurz bemessen.

Methode 4.

(Versuch 37) 19. April 1929. 2000 g schweres Kaninchen. Akt. in n/1000 Bleinitrat gelöst, mit 0,09 g NaCl versetzt. 10 Uhr: Entnahme von 10 ccm Blut, zentrifugiert, Serum und aktive Lösung gemischt. Mit 2 ccm n/15 sekundärem Natriumphosphat gefällt, zentrifugiert. 10^{20} Uhr: Injektion von 10 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 34,6.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 3 Min.	2,64	Nach 24 Min.	0,427
„ 5 „	2,06	„ 39 „	0,301
„ 6 „	1,48	„ 150 „	0,236
„ 12 „	0,781	„ 180 „	0,241

Blutmengenwert nach 3 Minuten gemessen: 131 ccm.

Bemerkenswert ist das schnelle und progressive Absinken der Aktivität im Blute, das sich in keinem anderen Versuch so ausgeprägt gezeigt hat und möglicherweise mit dem zu Versuch 34b besprochenen Effekt oder der später zu erörternden raschen Zellaufnahme der gröber dispersen Strahlungsträger in Beziehung zu bringen ist.

Den Farbstoffmethoden gegenüber hat diese Methode den Vorteil, daß sich die Strahlungsintensität aus einer kleinen Menge *Gesamt*blut ermitteln läßt.

Schließlich fällte ich das Radioelement in Gegenwart von Gesamtblut. Diese Methode ergab die besten Werte. Sie hat ferner den Vorteil, daß man die Blutentnahme vor der Injektion auf ein Minimum begrenzen kann.

Methode 5.

(Versuch 31) 28. November 1928. 2300 g schweres Kaninchen. Akt. in n/1000 Bleinitrat gelöst, mit 0,09 g NaCl versetzt. Zusatz von 6 ccm Citratblut und 0,5 ccm n/15 Natriumphosphat. Injektion von 8 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 11,0.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 2 Min.	0,726	Nach 19 Min.	0,392
„ 3 „	0,720	„ 22 „	0,388
„ 4 „	0,496	„ 27 „	0,405
„ 7 „	0,420	„ 32 „	0,440
„ 10 „	0,384	„ 37 „	0,398
„ 13 „	0,382	„ 42 „	0,390
„ 16 „	0,370		

Blutmenge nach 2 Minuten 121 ccm, nach 3 Minuten 122 ccm. Langsamer Abfall im Blute.

Bei allen Versuchen wurden im Harn in der ersten, für die Ablesung wichtigen Zeit keine nennenswerten Mengen des Indikators ausgeschieden. Sie erreichten nach 2 Stunden erst den Aktivitätswert von 1 bis 2 ccm Blut. Im veraschten Dickdarm fand ich nach 18 Stunden (Versuch 7) eine Aktivitätsmenge, die etwa 2 ccm Blut entsprach.

Die Methode hat gegenüber anderen Methoden manche Vorzüge.

1. Man kann mit ihr sowohl Blutzellen- wie Plasmavolumen erfassen.

2. Die Erfassung der Plasmamenge ist mit ihr eine viel direktere als mit der Farbstoffmethode, da der Indikator an die Plasmaeiweißkörper selber gekettet ist und sie also auch außerhalb der Gefäßbahn begleitet[1].

[1] Ein Durchtreten der Eiweißkörper durch die Kapillarwand wird von *Oehme* unter „besonderen funktionellen Zuständen“ immerhin für möglich gehalten (siehe *Oehme*: Grundzüge der Ödempathogenese usw. in den Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. **30**, 37).

3. Der empfindliche Nachweis des Radioelements gestattet kleine Entnahmen (bis zu ½ ccm).

4. Man kann infolgedessen beliebig viele Entnahmen machen.

Die Unschädlichkeit im Tierexperiment ließ sich erweisen. Die Tiere erholten sich vollständig und wurden über ein halbes Jahr beobachtet. Die von uns verwandte Aktivität hat eine Halbwertszeit von 10 Stunden, der Organismus steht also nur relativ kurze Zeit unter ihrer Einwirkung.

Die Nachteile der Methode sind die 10 ccm-Entnahme am Anfang und der zuerst rasche Abfall der Aktivitätskurve im Blute. Die Entnahme im Anfang läßt sich im weiteren Ausbau der Methode noch bestimmt verkleinern. Am größeren Objekt fällt sie außerdem weniger ins Gewicht. Den initialen Abfall im Blute teilt die Methode mehr oder weniger mit allen anderen.

Das Verhalten frei gelöst injizierter radioaktiver Substanz im Blute.

Injiziert man den radioaktiven Indikator ohne kolloidales Bindemittel in die Blutbahn, so ergibt sich in der charakteristischen ersten Zeit ein völlig anderer Befund. Der Anfangswert der Entnahmen liegt um das Zwei- bis Dreifache tiefer. Ein großer Teil der Aktivität ist also sofort aus dem Verteilungsraum des Blutes verschwunden. In der darauf folgenden Zeit (20 bis 30 Minuten) sinkt die Aktivität langsam weiter ab oder steigt sogar wieder ein wenig an, um nach dieser Periode über lange Zeit konstant zu bleiben. Und zwar wird diese Konstanz schon früher erreicht als in den Blutmengenversuchen.

Beispiele.

(Versuch 6) 9. bis 10. November 1927. 2500 g schweres Kaninchen. Akt. in n/10 HCl gelöst, neutralisiert. Injektion von 7 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 25,0. Nach 23 Stunden wurden Gehirn, Leber, Nieren, Blut auf ihre Strahlung hin untersucht.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 15 Min.	0 334	Nach 105 Min.	0,389
„ 20 „	0,372	„ 175 „	0,373
„ 30 „	0,376	„ 23 Std.	0,210
„ 65 „	0,386	„ — „	0,225

In den Organen	Gewicht g	Gesamt-Akt.	Akt. in 1 g
Leber	37	30,9	0,835
Niere	12,5	15,2	1,22
Gehirn	8,5	0,337	0,04

(Versuch 7) 18./19. November 1927. 3000 g schweres Kaninchen. Akt. in n/10 HCl gelöst, neutralisiert. Injektion von 7 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 68,5. Nach 18 Stunden Strahlungsbestimmungen in den Organen.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 7 Min.	1,24	Nach 110 Min.	1,55
„ — „	1,28	„ 155 „	1,54
„ 20 „	1,51	„ 18 Std.	1,11
„ 30 „	1,54	„ — „	1,12
„ 50 „	1,48		

In den Organen	Gewicht	Gesamt-Akt.	Akt. in 1 g
Leber	70 g	105,0	1,5
Niere	13 g	28,6	2,2
Gehirn	10 g	0,585	0,059
Muskeln	66 g	0,635	0,01
Milz	1 g	0,853	0,853
Herz	4 g	0,555	0,139
Lunge	10 g	2,18	0,218
Dickdarm mit Inhalt	17 g	2,54	0,15
Gallenblase	—	1,09	—
Urin	4 ccm	22,4	0,51

(Versuch 15) 20. Januar 1928. 2400 g schweres Kaninchen. Akt. in n/10 HCl gelöst und neutralisiert. Injektion von 10 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 63,1. Nach 63 Minuten wurde ein Depot von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung im peritonealen Raum angelegt.

Tabelle.

	Akt. in 1 ccm Blut		Akt. in 1 ccm Blut
Nach 3 Min.	1,27	Nach 93 Min.	1,055
„ — „	1,25	„ 108 „	1,050
„ 18 „	0,937	„ 123 „	1,090
„ 33 „	0,982	„ 138 „	1,030
„ 48 „	1,055	„ 178 „	0,990
„ 63 „	1,066 †	„ 283 „	1,000
„ 78 „	1,000	„ 328 „	1,020

Im Urin.

	ccm	Akt.	Akt./ccm
Nach 60 Min.	10	11,75	1,175
„ 120 „	20	8,35	0,418
„ 162 „	10	6,96	0,696
„ 178 „	7	1,64	0,234

Bei † 100 ccm 0,9%iger NaCl intraperitoneal. Nach 15 Minuten ist im Blute eine Verdünnung der Aktivität um etwa $^1/_2$% nachzuweisen. 30 Minuten nach der Infusion ist der Aktivitätsspiegel der konstanten Periode wieder erreicht.

Im Urin erscheint in der ersten Zeit am meisten Akt. und Akt./ccm. Im ganzen sind im Urin etwa 5% der injizierten Aktivität nachzuweisen, also erheblich mehr als in den Blutmengenversuchen.

(Versuch 18) 27./28. Januar 1928. 2300 g schweres Kaninchen. Injektion von 9,5 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 47,0.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 5 Min.	0,92	Nach 8 Std.	1,16
„ — „	0,92	„ 10 „	1,22
„ 1 Std.	1,12	„ 12 „	1,10
„ 2 „	1,17	„ 14 „	1,09
„ 3 „	1,18	„ 16 „	1,04
„ 4 „	1,15	„ 18 „	0,832
„ 6 „	1,13		

Im Urin.

	ccm	Akt.	Akt./ccm
Nach $2^1/_2$ Std.	20	1,63	0,0815
„ 5 „	40	2,71	0,0678
„ 15 „	15	0,715	0,0477

(Versuch 19) 25. März 1928. 2100 g schweres Kaninchen. Injektion von 10 ccm. Kontrolle: Akt./ccm: 38,6.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut		Akt./ccm Blut
Nach 3 Min.	1,191	Nach 50 Min.	1,191
„ 6 „	1,090	„ 70 „	1,201
„ 10 „	1,077	„ 110 „	1,220
„ 15 „	1,070	„ 170 „	1,350
„ 26 „	1,191	„ 230 „	1,305
„ 35 „	1,251	„ 290 „	1,470

Im Urin.

	ccm	Akt.	Akt./ccm
Nach 10 Min.	5	1,02	0,504
„ 64 „	4	0,93	0,233
„ 300 „	11	1,12	0,102

In den Versuchen 6 und 7 kommt der erste Abschnitt der konstanten Periode gut zur Darstellung. Am nächsten Tage, nach 18 (bzw. 23) Stunden, war der Aktivitätswert allerdings schon deutlich abgesunken. Das Verhalten der Aktivität in der dazwischen liegenden Zeit wurde in Versuch 18 studiert. In diesem Versuch zeigte sich, daß der Abfall erst nach der 14. Stunde einsetzt. Freilich wird dabei die Zahl der Entnahmen und der damit verbundene Blutverlust nicht ohne Be-

deutung sein. Das heißt, die Konstanz erstreckt sich in Wirklichkeit vielleicht über eine noch längere Zeit. Daß die Entnahmen, im besonderen ihre rasche Aufeinanderfolge, jedenfalls nicht ohne Einfluß auf das Versuchsergebnis sind, ersieht man aus Versuch 15 und 19. Hier zeigt die Aktivitätskurve infolge der Konzentrationsverschiebungen einen viel unruhigeren Verlauf.

Wie ist nun diese auffallende, langandauernde Konstanz zu deuten? Eine irgendwie bedeutende Verteilung auf Körperflüssigkeiten in freier Lösung ist von vornherein auszuschließen. Dagegen spricht Versuch 34, der gezeigt hatte, wie sehr die Verteilung zwischen Blutzellen und Ringerlösung zugunsten der ersteren lag. Eine Aufstapelung in den Zellen des reticuloendothelialen Apparats in ausschlaggebender Weise, die für grob disperse Phasen beobachtet worden ist (*Lubarschs* „Zellen des makrophagen Systems")[1], ist auch wenig wahrscheinlich. Die Verteilung der radioaktiven Substanz in den Organen ging, wie die Bestimmung der Strahlung in den Organaschen gezeigt hatte, keineswegs parallel mit deren Reichtum an Reticuloendothelien (s. Versuch 5 und 7). Allenfalls schien mir eine derartige Deutung — Aufarbeiten des Radioelements durch Reticulozellen — beim Versuch 37 zulässig, wo radioaktive Substanz und Plasmaeiweiß durch vorherige Fällung beeinflußt waren und die Strahlung im Blute im Gegensatz zu allen anderen Versuchen einen sehr progredienten Abfall zeigte. Am Ende des Versuchs war kaum noch ein Zehntel des Anfangswertes nachzuweisen.

Am leichtesten sind die gefundenen Ergebnisse zu deuten, wenn man die lange konstante Periode als ein Adsorptionsgleichgewicht auffaßt. Jedenfalls ist die Bindung an Körpersubstanzen keine sehr feste oder gar irreversible. Das ging schon hervor aus der Labilität des Systems gegenüber Blutentnahmen (s. oben). Aber auch das Verhalten der Strahlung in den Blutmengenversuchen wäre dann nicht zu erklären. Die Verteilung zwischen Blutkörperchen und Plasma erfolgt so, daß etwa 90 % der Aktivität den Zellen angelagert werden.

Die endgültige Konstanz erfolgt immer erst nach einer gewissen Zeit. Aber auch in den ersten Minuten nach der Injektion wird die Verteilung der aktiven Substanz in bestimmter konstanter Weise individuell geregelt. Das läßt sich erweisen, wenn man die Injektion in zwei Hälften vornimmt. Es erfolgt dann eine genaue Verdoppelung des Blutaktivitätswertes. Natürlich muß man die für die gleichmäßige Durchmischung im Blute notwendige Zeit von etwa 2 Minuten abwarten.

[1] „Zellen, die in erster Linie gröbere, zugrundegehende oder aus den Flüssigkeiten ausgefällte Substanzen aufnehmen" (8).

A. (Versuch 40) 27. Mai 1929. 2200 g schweres Kaninchen. Kontrolle: Akt./ccm: 128.

B. (Versuch 41). 2100 g schweres Kaninchen. Kontrolle: 65,2.

Tabelle.

	A. Akt./ccm	B. Akt./ccm
Nach 0 Min.	5 ccm injiziert	
„ 2 „	1,35	0,862
„ 2 „	5 ccm injiziert	
„ 4 „	2,71	1,67
„ 35 „	2,34	1,33
„ 50 „	2,01	—
„ 80 „	1,94	1,03

Aus den mitgeteilten Versuchen, besonders aus Versuch 34, geht hervor, daß die aktive Substanz nur zu einem minimalen Bruchteil echt gelöst bleibt, zum überwiegenden Teile an geformte Elemente (Blutzellen), zum kleinen Teile an gelöste Kolloide adsorptiv gebunden ist. Es ist daher nicht verwunderlich, daß auch größere Wasserzufuhren diese Verteilung kaum beeinflussen, sondern nur in der ersten Zeit nach der intravenösen Infusion die Blutaktivität gemäß der Verweildauer in der Blutbahn verdünnen. Der Quotient der Hämoglobinwerte vor und nach dem ersten Abschnitt der Infusion entsprach in allen Fällen dem Quotienten der Strahlungswerte.

A. (Versuch 25) 21. Mai 1928. 3700 g schweres Kaninchen. Kontrolle: Akt./ccm: 63,70. 2 Uhr: 1,5 ccm Chloralhydrat. 2^{45} Uhr: 10 ccm bestrahlte Lösung. 3^{24} Uhr: Entnahme 1. 3^{25} Uhr: Beginn der Infusion. 3^{50} Uhr: Ende der Infusion, injizierte Menge: 275 ccm. 3^{55} Uhr: Entnahme 2. Urin durch Dauerkatheter aufgefangen.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut	Hb.	Urin			
			ccm	Gesamt-Akt.	Akt./ccm	ccm/Min.
Nach 39 Min.	0,720	12,6				
„ 40 „	Beginn der Infusion					
„ 55 „	—	—	25	8,85	0,354	1,67
„ 65 „	Ende der Infusion					
„ 70 „	0,650	10,7	40	2,44	0,061	2,67
„ 85 „	0,652	11,6	31	1,37	0,065	1,40
„ 100 „	0,675	12,0	17	1,30	0,0765	1,14
„ 115 „	0,660	11,8	—	—	—	—
„ 134 „	0,672	11,8	14	1,21	0,087	0,42
„ 160 „	0,670	11,4	4	0,63	0,157	0,15
„ 190 „	0,703	11,2	8	1,24	0,155	0,27
„ 250 „	0,715	11,0	9	1,53	0,171	0,15
„ 310 „	0,720	10,8	4	0,89	0,223	0,067
„ 370 „	0,710	11,6	2	0,590	0,295	0,033
„ 430 „	0,713	11,4	—	—	—	—
		Summe:	154	20,05		

B. (Versuch 26) 4. April 1928. 2400 g schweres Kaninchen. Kontrolle: Akt./ccm: 23,03. 9^{15} Uhr: 1,25 ccm Chloralhydrat subkutan. 10^{10} Uhr: 9,5 ccm aktivierte Lösung. 10^{40} Uhr: Entnahme 1. 11^{10} Uhr: Entnahme 2. 11^{15} Uhr: Beginn der Infusion. 11^{20} Uhr: Inf. Menge 100 ccm, Entnahme 3. 11^{27} Uhr: Inf. Menge 200 ccm, Entnahme 4. Ende der Infusion. Der Urin wurde durch einen Dauerkatheter aufgefangen.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut	Hb.	Urin			
			ccm	Gesamt-Akt.	Akt./ccm	ccm/Min.
Nach 30 Min.	0,474	14,0				
„ 60 „	0,488	—				
„ 65 „	Beginn der Infusion					
„ 70 „	0,384	11,1				
„ 77 „	Ende der Infusion					
	0,425	11,6				
„ 93 „	0,495	13,0	20	3,78	0,189	1,34
„ 108 „	0,452	13,4	21	2,23	0,108	1,40
„ 123 „	0,447	13,2	60	8,88	0,147	4,0
„ 140 „	0,495	13,4	21	1,22	0,058	1,17
„ 170 „	0,493	12,8	14	0,955	0,069	0,47
„ 200 „	0,505	12,8	9	0,420	0,030	0,3
„ 275 „	0,508	13,0	16	1,13	0,071	0,21
„ 335 „	0,510	12,6	5	0,445	0,089	0,08
„ 425 „	0,490	12,6	—	—	—	—
„ 470 „	0,455	13,0	19	1,65	0,088	0,14
		Summe:	185	20,71		

C. (Versuch 27.) 2500 g schweres Kaninchen. Kontrolle: 20,6. 2^{45} Uhr: 1,2 ccm Chloralhydrat. 3^{35} Uhr: 10 ccm bestrahlte Lösung. 4 Uhr: Entnahme 1. 4^{30} Uhr: Entnahme 2. 4^{35} Uhr: Beginn der Infusion. 4^{45} Uhr: Inf. Menge: 130 ccm, Entnahme 3. 4^{55} Uhr: Inf. Menge: 260 ccm, Entnahme 4. Ende der Infusion.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut	Hb.	Urin			
			ccm	Gesamt-Akt.	Akt./ccm	ccm/Min.
Nach 25 Min.	0,340	13,4				
„ 55 „	0,370	13,8				
„ 60 „	Beginn der Infusion					
„ 70 „	0,317	11,9				
„ 80 „	Ende der Infusion					
	0,436	12,8	38	1,75	0,046	—
„ 105 „	0,425	13,8	17	1,73	0,103	1,14
„ 120 „	0,398	13,8	10	0,298	0,03	0,67
„ 135 „	0,400	12,6	16	0,198	0,012	1,07
„ 165 „	0,390	12,8	36	0,303	0,009	1,20
„ 195 „	0,403	13,0	32	3,98	0,124	1,07
„ 270 „	0,359	13,2	30	1,49	0,049	0,4
„ 330 „	0,407	13,2	—	—	—	—
		Summe:	179	10,14		

D. (Versuch 28) 22. April 1928. 2400 g schweres Kaninchen. Kontrolle: 34,4. 2^{30} Uhr: 1,2 ccm Chloralhydrat. 3^{30} Uhr: 10 ccm bestrahlte Lösung. 4 Uhr: Entnahme 1. 4^{35} Uhr: Entnahme 2. 4^{41} Uhr: Beginn der Infusion. 4^{47} Uhr: Inf. Menge: 130 ccm, Entnahme 3. 4^{53} Uhr: Inf. Menge: 260 ccm, Entnahme 4. Ende der Infusion.

Tabelle.

	Akt./ccm Blut	Hb.	Urin			
			ccm	Gesamt-Akt.	Akt./ccm	ccm/Min.
Nach 30 Min.	0,751	11,6				
„ 65 „	0,695	11,6				
„ 71 „	Beginn der Infusion					
„ 77 „	0,511	9,0	15	4,7	0,31	—
„ 83 „	Ende der Infusion					
	0,510	9,3	—	—	—	—
„ 92 „	0,567	10,2	12	2,88	0,24	0,52
„ 107 „	0,663	10,8	37	2,18	0,059	2,47
„ 122 „	0,660	10,7	30	1,61	0,054	2,0
„ 137 „	0,663	10,2	25	1,06	0,042	1,66
„ 167 „	0,650	10,2	50	1,67	0,033	1,66
„ 197 „	0,652	10,6	40	1,66	0,041	1,33
„ 257 „	0,615	10,3	42	2,09	0,059	0,7
„ 317 „	0,602	10,4	15	2,6	0,173	0,25
		Summe:	266	20,45		

Die Ausscheidung durch die Nieren erfolgte in den Versuchen 15, 18 und 19 so, daß die spezifische Aktivität (Akt./ccm) in der ersten Urinportion ihren höchsten Wert erreichte. Die späteren Urinentnahmen zeigen dann mit einer Ausnahme (Versuch 15) immer schwächere Strahlung.

In den Infusionsversuchen sank natürlich die Aktivität zur Zeit der vermehrten Flüssigkeitsausscheidung beträchtlich ab, d. h. die Werte unter „Akt./ccm" verhalten sich gerade umgekehrt wie die unter „ccm/Min.".

Nur das Tier im Versuch 26 verhielt sich wesentlich anders. Zur Zeit der größten Flüssigkeitsausscheidung, nach 123 Minuten, schied es auch am meisten Aktivität aus. Auch die weitere Aktivitätsausscheidung verlief keineswegs in der oben angedeuteten Weise. Die Gesamtausscheidung betrug in diesem Falle beinahe 10 % der injizierten Aktivität.

In der Periode des Adsorptionsgleichgewichts muß die diffusible aktive Substanz — an gelöstes Kolloid gebundene und echt gelöste — im Gleichgewicht sein einerseits mit den im Blute suspendierten geformten Elementen, also hauptsächlich Erythrozyten, andererseits den fixen Gewebselementen. Zur weiteren Klärung können Versuche dienen, bei denen in vitro durch Begleitsubstanzen, Reaktionsverschiebung usw. das Adsorptionsgleichgewicht zwischen Blut-

körperchen und Plasma verschoben würde, an die sich dann entsprechende Versuche in vivo anzuschließen hätten. Weiter wären durch Versuche mit überlebenden, in Plasma suspendierten Gewebsschnitten oder Zellsuspensionen und mit Durchspülung überlebender Organe Einblicke in die adsorptive Verteilung und die Mengenverhältnisse der *freien Gewebsflüssigkeit* zu gewinnen.

Jedenfalls ist die Methode geeignet, über die Fragen der Adsorption in den Geweben, ihre Beeinflussung und zeitlichen Verlauf Ergebnisse zu zeitigen, eventuell dann auch über die Fragen des mit dem Blute in Diffusionsaustausch stehenden Lösungsraumes Klärung zu bringen. Es ist schon nach unseren bisherigen Befunden zu erwarten, daß sich jede erheblichere Veränderung im adsorbierenden Verhalten der oder eines nicht zu kleinen Teiles der Gewebe in der Aktivität des Blutes ausdrücken muß, das offenbar während längerer Zeit mit der gesamten im Körper vorhandenen strahlenden Substanz im Verteilungsgleichgewicht steht.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft ausgeführt.

Literatur.

1) *Seyderhelm* und *Lampe*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. **27**, 254. — 2) l. c. S. 262. — 3) *Domarus*, Methodik der Blutuntersuchung. Berlin 1921. — 4) *Malassez*, Arch. intern. d. physiol. 1874, S. 797; 1875, S. 261. — 5) *Gréhant* und *Quinquaud*, Journ. d. l'anat. et d. l. physiol. **18**, 564. — 6) *Plesch*, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **6**, 380; Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 241. — 7) *Seyderhelm* und *Lampe*, l. c. S. 261. — 8) *Lubarsch*, Pathol. Ges. **18**, Jena 1921; zitiert nach *E. Kaufmann*, Lehrb. d. spez. Pathol. S. 167.

Lebenslauf

Ich wurde am 29. November 1905 in Breslau geboren als Sohn des Universitätsprofessors für Theologie *Friedrich Kropatscheck* und seiner Ehefrau, geb. *Oettli*. Im Jahre 1917 starb mein Vater. 1919 verheiratete sich meine Mutter mit dem verwitweten Professor der Staatswissenschaften *K. Oldenberg* in Göttingen. Meine ersten Schuljahre absolvierte ich in Breslau am Friedrich-Wilhelm-Gymnasium, meine weitere Schulausbildung empfing ich an einer schweizerischen Schule und von 1919 am Göttinger Gymnasium, von wo ich 1925 mit dem Reifezeugnis abging. Anschließend ließ ich mich an der Georg-August-Universität zu Göttingen immatrikulieren und bestand dort nach vier Semestern die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester hörte ich, außer dem vierten, in dem ich in Berlin studierte, ebenfalls in Göttingen.